

奇数鎖脂肪酸は分裂酵母において細胞膜極性と細胞分裂に異常を引き起こす

Odd-chain fatty acids perturb plasma membrane polarity and cell division in fission yeast

○星川 陽次郎¹、西村 慎一^{1,2}、松山 晃久^{1,3}、Li Sheena⁴、八代田 陽子^{3,4}、Boone Charles⁴、吉田 稔^{1,2,3,5} (1 東大院農・応生工、2 東大・微生物連携機構、3 理研 CSRS・ケミカルゲノミクス、4 理研 CSRS・分子リガンド標的、5 理研 CSRS・創薬シード)

○Yojiro HOSHIKAWA¹, Shinichi Nishimura^{1,2}, Akihisa Matsuyama^{1,3}, Sheena Li⁴, Yoko Yashiroda^{3,4}, Charles Boone⁴, Minoru Yoshida^{1,2,3,5} (1Dept. Biotechnol., Univ. Tokyo, 2CRIIM, UTokyo, 3Chem. Genomics Res. Gr., RIKEN CSRS, 4Mol. Ligand Target Res. Team, RIKEN CSRS, 5Drug Discov. Seed Cpd. Exploratory Unit, RIKEN CSRS)

生体に含まれる脂肪酸の炭素鎖長はほとんどが偶数であり、奇数鎖脂肪酸は微量にしか存在しない。奇数鎖脂肪酸についてその生合成経路は報告されているものの、生理機能は依然として不明である。我々は最近、奇数鎖脂肪酸が分裂酵母の生育を顕著に阻害する一方、エルゴステロールの生合成遺伝子変異株に対しては生物活性を示さないことを見出した。この思いがけない現象を分子レベルで理解することにより、炭素鎖長が制御する脂肪酸の新しい機能を解明できると期待できる。そこで本研究では、奇数鎖脂肪酸による分裂酵母の生育抑制メカニズムの解析を行った。

まず、炭素数 15 の脂肪酸 (FA-C15) で処理した細胞の形態解析を行った。細胞分裂中に形成する隔壁を蛍光染色して観察したところ、FA-C15 は隔壁形成異常を引き起こすことを見出した。詳細な解析により、この異常は細胞質分裂を制御する Mid1 の局在不全により生じる可能性が示唆された。このとき核を観察してみると、FA-C15 処理による核の分配不全が認められた。さらに、細胞膜ステロールの局在を解析したところ、細胞端への局在が FA-C15 処理により解消されることが分かった。次に、FA-C15 作用機序に関与する遺伝子をゲノムワイドに探索した結果、細胞質分裂に重要なタンパク質をコードする *mid2* 遺伝子を見出した。*mid2* 遺伝子破壊株では FA-C15 感受性が低下するとともに FA-C15 による細胞形態異常が抑制された。本発表では奇数鎖脂肪酸が分裂酵母に引き起こす細胞形態異常とそのメカニズムに関する最新の結果を報告する。

Fatty acids in organisms usually have even-numbered carbons; however, odd-chain fatty acids (OCFAs) also exist in minute amounts. Although the biosynthetic pathway of OCFAs was identified, their functions remain unknown. We have recently found that odd-chain fatty acids (OCFAs) inhibit the growth of fission yeast wild-type cells, but not ergosterol biosynthetic mutant cells. To understand the functions of OCFAs, we started analyses of the molecular mechanisms underlying the toxicity of OCFAs to fission yeast.

We first analyzed the cell morphology of fission yeast cells treated with pentadecanoic acid (FA-C15). Fluorescent labeling of the septum revealed that septum formation was perturbed by FA-C15. Further microscopic analyses suggested that the septation defect was likely caused by mis-localization of Mid1, a key protein for cytokinesis. Moreover, we found that FA-C15 induces defective nuclear division. We also observed the distribution of membrane sterol using a specific fluorescent probe to find that FA-C15 treatment diminished polarized distribution of sterols at the cell tips. Besides morphological analyses, we screened for genes whose deletion alters the sensitivity to FA-C15 using a gene deletion mutant library. Among the genes identified, we focused on *mid2* whose product functions during cytokinesis. *mid2Δ* cells were less sensitive to FA-C15 and recovered from the cytokinesis defects induced by FA-C15. In this presentation, we will report our latest findings on the morphological defects caused by OCFAs and discuss about the molecular mechanisms.

fission yeast, lipid, cell division

発表責任者：星川陽次郎 (yhoshikawa@g.ecc.u-tokyo.ac.jp)